

を加え、反応液の温度を ■°C以下に維持する。pH を ■ 以上に調整した後、生成した固形物を取り出し、 ■ で洗浄し、アザシチジン ■ を得る。

第 4 工程：第 3 工程で得られたアザシチジン ■ へ ■ を加え、 ■ 雰囲気下、加熱攪拌して溶解させる。温度を下げながら ■ を加え、冷却後、結晶を取り出し、 ■ で洗浄し、乾燥させる。得られた結晶へ ■ を加え、加熱攪拌後、ろ過し、 ■ を加え、冷却して結晶を得る。得られた結晶を ■ で洗浄し、乾燥減量 ■% 以下となるよう乾燥し、アザシチジン原薬を得る。アザシチジン原薬は二重ポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレン容器に 2~8°C で保管する。

(3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、旋光度）、純度試験（重金属、残留溶媒、類縁物質）、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(4) 原薬の安定性

安定性試験における保存条件は以下のとおりである。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5±3°C	—	—	二重 LDPE バッグ	48 カ月
加速試験	25±2°C	60±5%RH	—	二重 LDPE バッグ	6 カ月
苛酷試験（光）	—	—	総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	シャーレ 対照試料：遮光	規定の総照度及び総エネルギー量以上まで

いずれの試験条件下においても保存期間中は安定であったことから、原薬のリテスト期間は、二重 LDPE バッグに入れて冷蔵（2~8°C）で保存するとき、36 カ月と設定された。

(5) 標準品

アザシチジン標準品の規格及び試験方法として、原薬の規格に適合する他、確認試験（元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、紫外吸収スペクトル、粉末 X 線回折）、熱分析法（示差走査熱量測定、熱質量測定法）、純度試験（残留溶媒）及び純度（マスバランス）が設定されている。

<原薬についての審査の概略>

機構は、純度試験（類縁物質）の規格及び試験方法のうち、システム適合性が日本薬局方に準じた設定に変更されたこと、類縁物質合計の規格値が実測値を踏まえ ■%以下から ■%以下に再設定されたこと、規格及び試験方法として微生物限度試験とエンドトキシン試験が新たに設定されたこと、及び以下の検討を踏まえ、原薬の品質は適切に管理されていると判断した。

不純物について

原薬に含まれる不純物のモノアセチルアザシチジン（5'-O-アセチルアザシチジン）は、安全性の確認が必要とされる閾値を超える規格値が設定されている。機構は、モノアセチルアザシチジンの安全性評価試験の実施の必要性について説明を求め、原薬等登録業者は以下のように回答した。

モノアセチルアザシチジンを単離又は合成することは困難であることから、これを用いた毒性試験を実施することは難しいと考える。また、本薬自体が、遺伝毒性及びがん原性

を示すことから、活性中心が本薬と同じ構造であるモノアセチルアザシチジンの安全性評価を行ったとしても、本薬のリスクとベネフィットの評価において考慮すべき新たな毒性情報は得られないと考える。以上から、モノアセチルアザシチジンの安全性評価試験を実施する必要性はないと考える。

ただし、20■■～20■■年に実生産された原薬におけるモノアセチルアザシチジンの含有量（平均値±標準偏差）が■■■±■■■%であったことを踏まえ、原薬のモノアセチルアザシチジンの規格値については、■■■%から■■■%に変更することとする。

機構は、①現在の科学水準ではモノアセチルアザシチジン単独の安全性を評価することが困難であると考え、②親化合物である本薬自体においても、遺伝毒性及びがん原性が認められており、臨床使用時において二次発がんの可能性が考えられることから、対象疾患も考慮して原薬等登録業者の回答を了承した。